

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(Mention médecine)

PAR

Mme A. GOURALSKA

Les Éruptions Sériques

et le Chlorure de Calcium

Président : M. Albert ROBIN, Professeur

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI)

1911

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN PROFESSEURS

Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL
Pathologie chirurgicale	DEJERINE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	PIERRE MARIE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	MARFAN
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée	CHAUFFARD
	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale	GILBERT
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	
	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
	BAR
Clinique d'accouchements	PINARD
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (A.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GULLAIN	MAILLARD	ROUVIERRE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NETTER

En septembre 1904, Roux communique au Congrès de Buda-Pesth les merveilleuses actions du sérum antidiphthérique, mais en même temps il signale les différents troubles, complications, survenus à la suite des injections de ce sérum.

En effet la sérumthérapie durait depuis peu, que ces complications ont été constatées par un certain nombre d'observateurs. Ils observaient à la suite des injections du sérum antidiphthérique des éruptions qui étaient accompagnées ou non de fièvre et des phénomènes graves.

On n'était pas d'accord sur les causes de ces phénomènes.

Les uns attribuèrent à une infection streptococcique, les autres à une sensibilité spéciale de certains sujets, ou que c'étaient les toxines dans le sérum antidiphthérique qui provoquaient les accidents post-sériques.

Aujourd'hui, il est certain que c'est le sérum seul qui donne ces éruptions. Les expériences avec d'autres sérums spécifiques (anti-pneumonique de lapin, anti-tuberculeux et le sérum pur de cheval injecté à des personnes bien portantes le prouvent).

M. Variot trouve une explication chimique sur la cause de ces accidents.

Les substances albuminoïdes avant d'être rejetées par les émonctoires se transforment et se dédoublent, et ce sont probablement ces produits de dédoublements qui détermineraient les troubles divers de l'intoxication sérique. Cette hypothèse est conforme à ce qu'on savait des modifications complexes des substances albuminoïdes introduites artificiellement dans l'organisme.

M. Marfan trouva des précipitines dans le sang des malades qui avait des éruptions.

D'après d'autres auteurs, ils se formeraient de petites thromboses qui troublent la circulation et déterminent l'éruption.

Von Pirquet, en 1905, a donné le nom de serumkrankheit, — maladie du sérum, — aux éruptions sérothérapiques et aux accidents qui les accompagnent.

Cette expression veut dire que le processus de la maladie ne se limite pas à la peau dans le cas de l'éruption, mais que presque tous les organes y prennent part.

Von Pirquet distinguait une serumkrankheit primitive, survenant après la première injection ou après une première série d'injections et une maladie du sérum tardive apparaissant chez ceux qui étaient réinjectés longtemps après la première injection.

Le tableau général de la maladie sérique est diffi-

cile à tracer, parce que les symptômes sont variables d'un malade à l'autre.

D'après von Pirquet, les principaux symptômes de la maladie sont : la fièvre et l'exanthème.

La fièvre, symptôme le plus constant, parfois le seul. Il y a une certaine relation entre la température et la forme de l'éruption. Avec grande fièvre, on voit des exanthèmes rubéoliformes, avec température moins élevée, l'urticaire et l'éruption scarlatiniforme.

Les exanthèmes, — symptôme le plus apparent de la maladie — sont très différents et fugaces. L'urticaire est plus fréquent; viennent ensuite les éruptions scarlatiniformes, rubéoliformes, érythème, diffus, etc.

Les deux formes rares sont : l'exanthème cachectique, survenant chez les affaiblis : les efflorescences sont pâles, jaunâtres et l'exanthème hémorragique, associé le plus souvent à l'urticaire.

ÉRUPTION

Autour de l'injection, dans le courant de la seconde semaine, on remarque une rougeur de la peau qui est sensible dans cet endroit. Après on voit apparaître les éléments d'urticaire, quelquefois sans caractère bien défini, souvent avec tous les caractères de l'éruption urticarienne; les papules formant des reliefs rouges et roses, rarement blancs. Ces éléments apparaissent à la fois ou successivement sur les différentes régions du corps et se maintiennent depuis quelques heures jusqu'à quelques jours et disparaissent rapidement.

Cette éruption est souvent accompagnée de démangeaisons.

L'éruption peut se présenter sous l'apparence de l'érythème polymorphe. Ce sont des plaques plus ou moins larges, à limites diffuses, de coloration rouge vif ou rose, disparaissant par la pression; d'autres fois, les taches ont des contours nets, circonscrits, avec un centre pâle et des bords rouge vif.

On voit encore un érythème rubeoliforme. Il n'est

pas toujours représenté par les éléments caractéristiques de la rougeole; on ne trouve pas toujours les macules ou papules veloutées de couleur rose qu'on observe généralement dans la rougeole. L'exanthème rubéolique se trouve souvent mélangé à des macules plus ou moins étendues, à des placards d'érythème diffus.

D'après Marfan, on observe parfois des éruptions partielles et localisées, qui apparaissent au niveau de la piquûre sérique et s'étendent quelquefois aux membres supérieurs et inférieurs. Ces éruptions sont aussi mobiles, fugaces que les autres et ne sont pas accompagnées de phénomènes généraux graves.

On observe parfois, et d'une façon tout à fait bénigne, un peu de douleur et de congestion autour du point d'inoculation; ces phénomènes ne sont dûs ni aux lymphangites, ni à des fautes d'asepsie dans l'injection du sérum.

L'érythème scarlatinoïde (métadiphthérique de Marfan) fut aussi observé avant l'emploi du sérum, comme après les injections. On voit de grandes nappes rouges occupant le dos, les membres, les flancs.

Parfois, on voit s'associer à ces nappes d'éruptions scarlatiniformes des éléments urticariens ou rubéoliformes.

Les érythèmes scarlatiniformes sériques ont tantôt l'aspect de l'éruption scarlatineuse typique, tantôt une apparence atténuée et fugace.

La triade symptomatique classique de la scarlatine : fièvre, angine et l'érythème, peut se retrouver au complet. L'hyperthermie peut atteindre 39 et 40.

L'hyperthermie est variable dans les érythèmes sériques, mais elle l'est aussi dans la scarlatine.

Le diagnostic des érythèmes scarlatiniformes est difficile, parce qu'on observe dans la convalescence de la diphtérie de véritables scarlatines (aussi des rougeoles), qui sont généralement bénignes, mais peuvent être confondues avec les différents érythèmes dûs au sérum antidiphtérique. Dans le doute, il est toujours prudent d'isoler les malades.

On pourrait peut-être utiliser le signe de la diazo-réaction de Ehrlich, lequel souvent positif dans la scarlatine, serait négatif dans la diphtérie.

On a signalé aussi quelques cas d'érythèmes purpuriques.

D'après von Pirquet, les autres symptômes de la sérumkrankheit sont :

Adénopathies. — Déjà, avant l'apparition des exanthèmes se tuméfient les ganglions siégeant dans la région où l'injection a été faite. Après l'injection sous la peau du flanc, les ganglions du côté correspondant se tuméfient d'abord, puis les ganglions axillaires et cruraux et aussi les mêmes ganglions du côté opposé se tuméfient. Il peut arriver une adénopathie générale. Ces adénopathies n'évoluent jamais à une suppuration. Elles diminuent avec la

descente de la fièvre et avec la disparition des phénomènes de la peau.

Dans les cas rares, la tuméfaction des glandes constitue le seul symptôme de la maladie du sérum.

Œdèmes. — Avec les exanthèmes, dans les cas graves, des œdèmes généraux apparaissent. Von Pirquet, le premier, les a observés. L'œdème est parfois si peu prononcé que seulement en pesant les enfants on remarque l'augmentation du poids dû à l'œdème.

Cet œdème peut atteindre jusqu'à 10 p. 100 du poids du corps. Von Pirquet considère cet œdème, non comme un œdème passif par stase, mais comme un œdème inflammatoire, comme l'expression de la maladie du sérum localisée au tissu cellulaire sous-cutané, parallèlement aux exanthèmes, à la tuméfaction des ganglions, etc.

Les œdèmes siègent à la face, aux mains, dos du pied, dans les cas traînant même sur la peau du dos.

Les urines diminuent en quantité mais peuvent ne pas contenir de l'albumine, malgré un œdème considérable.

Albuminurie. — Il est difficile de l'étudier, car la diphtérie elle-même s'accompagne d'albuminurie, mais il semble que la maladie du sérum ne la produit pas sensiblement.

Douleurs articulaires et musculaires, symptômes les plus pénibles de la maladie, ne sont pas cons-

tantes, et si elles apparaissent, sont passagères et passent très vite avec l'éruption.

Les leucocytes, (polynucléaires) augmentent de nombre dans la période d'incubation (8 à 12 jours pour diminuer avec l'apparition de l'éruption. Phénomènes analogues se passent dans la rougeole, varicelle et la vaccination.

Les muqueuses restent ordinairement indemnes dans la maladie du sérum. Ce qui permet de distinguer une éruption rubéoliforme de la rougeole qui débute par les phénomènes muqueux (taches de Koplik, coryza et conjonctivite).

Le diagnostic avec la scarlatine est plus difficile.

L'état général est bon, malgré la température élevée. Même dans les cas très graves, il n'y a pas d'accidents mortels (Pirquet).

Pour la prophylaxie, Pirquet conseille d'employer les plus petites doses possibles du sérum.

LA RÉINJECTION

Après une première injection de sérum de cheval, la maladie apparaît entre 8 et 12 jours.

Mais si les mêmes personnes subissent une nouvelle injection après un intervalle de 16 à 42 jours avec le même sérum, les symptômes de la maladie du sérum apparaissent aussitôt, en tous cas dans les 24 heures (Réaction rapide). La période d'incubation disparaît.

Le réinjecté est hypersensible ; chez lui la réaction apparaît avec une plus petite quantité de sérum. Elle consiste dans un œdème intense à la place de l'injection ; la fièvre et les exanthèmes ne sont pas aussi fréquents.

L'œdème constitue la réaction locale ; la fièvre et les exanthèmes la réaction générale. Ces phénomènes peuvent avoir lieu séparément. Ordinairement, ils ne persistent plus après 24 heures.

S'il existe un intervalle au moins de 3 mois entre la première injection et la suivante, la réaction n'apparaît pas aussitôt. Nous voyons ici une période

d'incubations apparaît qui dure 4 à 6 jours (réaction accélérée de Pirquet Beschleunigte Reaktion. Et la propriété de l'organisme de réagir ainsi peut durer jusqu'à 7 ans.

Chez les réinjectés, les symptômes de la maladie du sérum sont plus bruyants. A côté de tous les autres symptômes de la sérumkrankheit, un autre phénomène apparaît : l'œdème local à la place de l'injection. Cet œdème est parfois considérable accompagné d'une rougeur et d'une douleur intense.

Le température peut être élevée et le malade agité. On pourrait penser qu'il s'agit d'une infection locale septique. Mais dans quelques heures ou le lendemain l'œdème pâlit, se résorbe, la douleur diminue, la température baisse.

Pirquet a dit : qu'après la première injection du sérum de cheval, l'organisme est en possession d'une nouvelle propriété : former des précipitines *in vitro*; et que la maladie du sérum est causée par la rencontre de l'antigène se trouvant dans le sérum de cheval avec les anticorps.

De la même manière que les précipitines se forment, si on ajoute *in vitro* au sérum qui contient des anticorps une goutte de sérum de cheval, l'œdème spécifique apparaît et la réaction rapide si un organisme possédant des anticorps reçoit une injection de sérum de cheval.

La réaction *in vivo* est aussi spécifique que la réaction *in vitro*.

Les anticorps ne sont pas analogues aux précipitines et la formation des précipitines dans l'organisme ne produit pas la maladie du sérum. Ce sont deux réactions chimiques différentes.

Le début de la maladie plus brusque chez les réinjectés s'explique : un organisme qui a déjà formé des anticorps, les produit plus rapidement après une nouvelle injection.

Richet a appelé anaphylaxie le syndrome grave qui se produit chez un individu, lequel ayant pris il y a plusieurs semaines une dose donnée de médicament ou de toxique, présente après une nouvelle dose de la même substance (même moins considérable que la précédente), un état général qui peut être très grave.

L'accumulation ne peut en être la cause : au bout de 3, 8 ou plusieurs jours, il n'y a pas d'anaphylaxie ; elle apparaît seulement après quelques semaines, et Richet dit : sensibilité plus grande à un poison par l'injection antérieure de ce même poison et période d'incubation nécessaire pour que cet état de sensibilité plus grande se produise, constituent les deux conditions essentielles et suffisantes de l'anaphylaxie.

Les symptômes de l'anaphylaxie sont immédiats et foudroyants, tandis que les symptômes de l'intoxication première sont lents.

Richet range dans les phénomènes d'anaphylaxie les troubles produits par l'injection du sérum. Ainsi, les troubles précoces qui se produisent après une première injection du sérum seraient dûs à une sorte

d'anaphylaxie passive, transmise par hérédité ou à l'idiosyncrasie qui serait, par exemple, une anaphylaxie alimentaire : l'ingestion alimentaire de viande de cheval peut provoquer un état anaphylactique à la suite d'une injection de sérum de cheval.

Les symptômes de l'anaphylaxie proprement dite, celle qui apparaît après les injections tardives, secondaires de sérum, consistent principalement dans un état d'affaiblissement, nausées, vomissements, éruptions, œdème, arthralgies et parfois dans un état comateux.

Cette réaction peut être très rapide et Pirquet dit qu'elle peut se produire un quart d'heure après l'injection.

A la fin de l'analyse de tous ces phénomènes dûs à la réinjection tardive du sérum, Richet conclut que le sérum d'un animal contient deux substances : une préparante spéciale, et l'autre déchainante spéciale ; la première active après la première injection, l'autre après la seconde, déchaîne tous les symptômes graves de l'anaphylaxie.

Le syndrome *sérumkrankheit* qu'on observait au début de la sérothérapie un peu partout, n'existe presque plus aujourd'hui avec le sérum français. Leiboviei, dans sa thèse, dit qu'elle existe encore en Allemagne, produite par le sérum allemand.

Besredka, aussi, croit que la maladie du sérum ne doit pas être attribuée au sérum antidiphthérique en général, mais à la préparation spéciale et différente

de ces sérums, suivant qu'on considère le sérum de Roux ou le sérum de Behring.

En 1895, Hayem, dans une communication à la Société de Médecine, fait remarquer que, si on avait soin de chauffer le sérum avant de l'injecter, chauffer à une température voisine de 55 à 58°, ses propriétés nocives seraient très diminuées d'intensité.

En 1896, Behring essaye de concentrer le sérum de façon à obtenir avec un petit volume les effets thérapeutiques. Il croyait que le sérum sanguin était toxique, et qu'en diminuant sa quantité, il diminuerait la dose toxique.

Il proposa ainsi un sérum de haute valence dans des flacons de 3 et 5 centimètres cubes.

Les résultats ne répondirent pas à l'attente, parce qu'en même temps que le sérum, les produits toxiques étaient concentrés, mais non détruits.

En 1898, Landouzy observa que la voie hypodermique est, en grande partie, la cause des accidents sériques et il proposa d'administrer le sérum par les voies buccale et rectale, ce qui aurait amené un retard dans l'action du sérum dans la diphtérie où il importe d'agir rapidement.

De nombreux procédés ont été encore essayés pour combattre les accidents anaphylactiques, en diminuant la toxicité du sérum. On a employé le sulfate d'ammoniaque, sulfate de magnésie, eau oxygénée, formol, acide phénique, alcool, chloroforme, liqueur de Gram, le noir animal, les alternatives de congé-

lation et de recongélation; les ferments, tels que la pepsine, pancréatine, même les rayons X, etc. Le vieillissement des sérums pendant des mois et même des années ne modifie pas non plus sensiblement leur toxicité.

Récemment, Paul Carnot et Slavu ont proposé de mélanger le sérum à injecter avec une certaine quantité d'acide chlorhydrique.

En septembre 1910, MM. Castaigne et Camus proposent :

« Si le sujet auquel on fait une injection de sérum antitoxique, n'a jamais été soumis antérieurement à cette thérapeutique, on doit prendre comme règle de lui faire d'emblée une injection d'une dose forte et de continuer ces injections le lendemain et même plusieurs jours de suite si cela est nécessaire sans s'arrêter jusqu'à ce que la maladie soit guérie, de peur qu'en s'arrêtant on ne donne le temps de se produire à la toxogénine qui provoquerait le choc anaphylactique en présence d'une nouvelle dose de sérum.

Le sujet particulièrement prédisposé aux accidents sériques et qui en présente après la première injection, il faut prendre la précaution suivante : introduire dans le rectum à l'aide d'une sonde en caoutchouc rouge 20 centimètres cubes de sérum antitoxique après avoir eu bien soin de nettoyer l'intestin. Deux heures après, faire une injection sous-cutanée. Mais si malgré ces différentes précautions,

les accidents sériques se produisent et que les symptômes de diphtérie persistent : il faut injecter du serum à fortes doses répétées et rapprochées. Cette pratique a pour effet d'après, les auteurs, de diminuer la fréquence et l'intensité des accidents sériques. »

Besredka en employant sa technique de chauffages répétés est arrivé à atténuer efficacement la toxicité du serum.

La méthode de Besredka est pratiquée aujourd'hui pour la préparation du serum français à l'Institut Pasteur. Le serum est chauffé à 55-60°.

Leibovici dit que le serum français ne produit pas la serumkrankheit pour les raisons suivantes : « élimination complète des toxines, récolte aseptique, chauffages répétés pour diminuer la toxicité normale du serum, dépôt dans une glacière pendant trois mois pour que le reste de l'albumine toxique s'y dépose et enfin les hautes doses qui diminuent la sensibilité ».

D'après le même auteur, la serumkrankheit existe encore en Allemagne, parce que dans ce pays, on ne prendrait pas tant de soin, pour la préparation du serum antidiphtérique.

Malgré tout cela, on voit encore souvent les éruptions sériques, si les préparations actuelles du serum antidiphtérique ne donne plus la maladie du serum classique de Pirquet, on voit néanmoins très souvent après l'injection du serum des éruptions diverses accompagnées de fièvre de démangeaisons et d'agi-

tation, — troubles en général peu graves, mais pénibles pour l'enfant malade.

Attribuant les éruptions post-sériques, comme Wright à la diminution de la coagulabilité normale du sang et croyant qu'en renforçant la coagulabilité du sang, on préviendrait les éruptions, M. Netter a essayé, en 1905, d'administrer du chlorure de calcium aux enfants atteints de diphtérie, en même temps qu'on leur donne une injection de sérum.

On a constaté que l'adjonction du Chlorure de calcium n'empêche pas le sérum d'exercer ses propriétés curatives; par contre, il prévient très souvent les éruptions.

Nous lisons que dans la séance du 10 février 1906, à la Société de Biologie, notre maître M. Netter indique à la Société un moyen d'éviter ou tout au moins de diminuer très sensiblement les accidents consécutifs aux injections du sérum antidiphtérique.

Ce moyen, d'une application des plus simple, consiste dans l'ingestion de chlorure de calcium, pendant trois jours consécutifs. Les éruptions ne sont pas seulement moins fréquentes, grâce au chlorure, elles sont aussi accompagnées de phénomènes moins sérieux.

L'efficacité de cette ingestion ressort nettement des chiffres suivants. Deux groupes de diphtériques absolument comparables les uns aux autres, les uns prennent du chlorure de calcium, tandis que les autres n'en reçoivent pas. Le premier groupe comprend

254 malades, compte 6 éruptions, le second 41 sur 264. Ceci s'est passé en 1905.

En 1907 et 1909, M. Netter a fait la même expérience dans les conditions tout à fait analogues, et les résultats sont absolument semblables aux précédents.

En 1907, le nombre des diphtériques injectés, et qui ont pris du chlorure a été 229. Il y avait à la suite 7 éruptions, soit 3 p. 100; 251 diphtériques n'ont pas eu de chlorure de calcium ou ont pris une quantité insuffisante. Ils ont compté 43 éruptions, soit 17 pour 100.

Pendant la première moitié de l'année 1909, la proportion des éruptions a été 5 sur 117, soit 4, 27 p. 100 chez ceux qui ont pris du chlorure de calcium, de 25 sur 133, soit 18,8 p. 100 chez ceux qui n'ont pas pris du calcium.

De sorte qu'en réunissant les trois séries, nous trouvons 18 sur 600, ou 3 p. 100 chez les sujets qui ont reçu le calcium; 109 sur 648, soit 16, 8 p. 100 chez eux qui étaient non traités ou insuffisamment traités.

Il faut pour que le médicament agisse que son administration commence au moment même où l'on pratique la première injection. Il faut qu'elle soit poursuivie trois jours et même davantage, si l'on renouvelle les injections. Chez les sujets qui avalent mal le médicament, il convient de l'administrer en lavement. Tel est le cas notamment des enfants tu-

bés, chez lesquels le chlorure de calcium est souvent rejeté.

M. Besredka a réussi à prévenir l'anaphylaxie, au moyen du chlorure de calcium qui lui paraissait être un anti-anaphylactique par excellence.

M. Gewin, médecin d'Amsterdam, a fait à la suite des expériences analogues. Sur 200 enfants diphtériques, 100 ont été traités par le chlorure de calcium. Ils ont montré 4 éruptions sériques. Les éruptions chez les 100 enfants non chlorurés ont été au nombre de 23.

En septembre 1909, au Congrès de Buda-Pesth, M. Netter a fait un rapport sur la prophylaxie des éruptions de sérum au moyen de l'usage interne du chlorure de calcium, et a parlé du succès fidèle de ce médicament, dès le commencement de son emploi en 1905 et de tout l'intérêt qu'il y a d'en faire usage.

Il est essentiel que le médicament soit bien avalé. Certains insuccès apparents tiennent à ce que les enfants ne déglutinent pas les potions, à cause de la dysphagie par angine ulcérée, par la paralysie du voile du palais et celles des enfants tubés. Et c'est probablement à cause de cela, qu'on voit de temps en temps, chez les enfants chlorurés apparaître des éruptions.

Le chlorure de calcium est administré en solution par la bouche, à la dose de 1 gramme par jour, pendant trois jours. La première dose est donnée en même temps que l'injection du sérum antidiphtérique. Si l'on doit faire dans le cours de la maladie une nouvelle injection du sérum, il faut administrer en même temps du chlorure de calcium.

JANVIER 1911

47 ENFANTS NON CHLORURÉS PRÉSENTENT 3 ÉRUPTIONS

NUMÉROS D'ENTRÉE	NOMS	ÂGE	DATE D'ENTRÉE	GRAVITÉ DE LA MALADIE	DATE DE L'ÉRUPTION	TEMPÉRA-TURE	SORTIE
16	Lucien P.	1 an	9 Janvier	Fausses membranes sur les 2 amygdales. Pas d'adénopathie, un peu de tirage.	15 Janvier	39, 9 Fievre à gran- des oscilla- tions.	26 Janvier. Sur la demande de son père.
14	Bernadette B.	5 ans	7 —	Fausses membranes sur l'amygdale droite.....	21 —	39, 2	26 Janvier
18	Georgette B.	4 ans 1/2	11 —	Fausses membranes aux deux amygdales. A été tubée.	15 —	26 —	—
22	Berthe H.	3 ans	16 —	Fausses membranes. Un peu de tirage.	27 —	38, 2	29 —
24	Henri L.	2 ans 1/2	16 —	Group. A été tubé quelques fois.	25 —	38, 6	26 —

15 ENFANTS CHLORURÉS PRÉSENTENT 2 ÉRUPTIONS

1	Françoise L.	22 mois	1 ^{er} Janvier	Angine diphtérique.....	7 Janvier	37	13 Janvier
21	Suzanne Ch.	4 ans 1/2	16 —	Angine diphtérique.....	25 —	38, 2	29 —

FÉVRIER 1911

8 ENFANTS NON CHLORURÉS PRÉSENTENT 3 ÉRUPTIONS

NUMÉROS D'ENTRÉE	NOMS	ÂGE	DATE D'ENTRÉE	GRAVITÉ DE LA MALADIE	DATE DE L'ÉRUPTION	TEMPÉ- TURE	SORTIR
44	Lucienne B.	11 ans	7 Février	Angine diphthérique.....	13 Février	37, 8	26 Février
48	Eugène M.	8 ans 1/2	11 —	— — — — —	18 —	37, 8	26 —
54	Marcel B.	3 ans	15 —	— — — — —	21 —	38	27 —

12 ENFANTS CHLORURÉS PRÉSENTENT 3 ÉRUPTIONS

19	Claire B.	11 ans	14 Janvier	Angine diphthérique.....	21 Janvier	37, 4	9 Février
33	Georgine M.	9 ans	21 Février	Angine et croup, a été tubée.....	3 Mars	38	5 —
41	Maurice S.	12 ans	2 Février	Croup, a été tubé..... I Éruption	16 Février	38	—
				II — — — — —	21 —	37, 8	23 —

47 ENFANTS NON CHLORURÉS PRÉSENTENT 5 ÉRUPTIONS

NUMÉROS D'ENTRÉE	NOMS	AGE	DATE D'ENTRÉE	GRAVITÉ DE LA MALADIE	DATE DE L'ÉRUPTION	TEMPÉRA- TURE	SORTIE
42	Adèle B.	7 ans 4/2	6 Février	Angine grave. Plusieurs injections sériques. Paraly- sie du voile du palais.....	12 Février	38	17 Mars
58	René A.	3 ans 4/2	20 Février	Angine avec tirage I éruption II —	27 Février 1 ^{er} Mars	37, 8 37, 8	5 Mars
64	Georgette S.	2 ans	1 ^{er} Mars	Fausses membrannes à la gorge et quelques ganglions	6 Mars	38, 6	12 Mars
66	René G.	7 ans	2 Mars	Croup.....	7 Mars	37, 8	19 Mars
80	Madeleine V.	3 ans	11 Mars	Quelques points blancs sur l'amygdale gauche.....	17 Mars	38, 8	25 Mars

15 ENFANTS CHLORURÉS PRÉSENTENT 3 ÉRUPTIONS

43	Suzanne Ch.	4 ans	8 Février	Angine diphtérique	19 Février	38, 6	5 Mars
55	Célestin G.	4 ans	Février	Croup. A été tubé.....	29 Février	37, 8	12 Mars
61	Marie B.	3 ans	Février	Angine grave, albuminurie, plusieurs injections sériques, Bact. : Laffler streptocopes. Éruption scarlatiniforme.....	25 Février		4 Mars (Décedée)

AVRIL 1911

16 ENFANTS NON CHLORURÉS PRÉSENTENT 4 ÉRUPTIONS

NUMÉROS	NOMS	AGE	DATE D'ENTRÉE	GRAVITÉ DE LA MALADIE	DATE DE L'ÉRUPTION	TEMPÉRA-TURE	SORTIE
68	Albert F.	5 ans	2 Mars	Angine grave albumine..... I éruption Injecté plusieurs fois..... II — III —	10 Mars 14 Mars 20 Mars	37, 8 38, 6 38	4 Avril Décédé
100	Henriette S.	3 ans	27 Mars	Croup, a été tubée.....	13 Avril	38	18 Avril
102	André M.	4 ans 1 2	28 Mars	Croup, a été tubé..... adénopathie	5 Avril	39, 2	20 Avril (Rougeole, 10 avril)
112	Henriette J.	9 ans	3 Avril	Croup et bronchite, a été tubée.....	7 Avril	39, 2	Avril

16 ENFANTS CHLORURÉS PRÉSENTENT 2 ÉRUPTIONS

87	Marguerite C.	3 ans	16 Mars	Croupe et bronchite, a été tubée.....	29 Avril	39	13 Avril
103	Jeanne B.	4 ans	29 Mars	Fausses membranes sur les deux amygdales.....	14 Avril	39	27 Avril

MAI 1911

18 ENFANTS NON CHLORURÉS PRÉSENTENT 3 ÉRUPTIONS

NUMÉROS D'ORDRE	NOMS	AGE	DATE D'ENTRÉE	GRAVITÉ DE MALADIE	ERUPTION	TEMPÉRA-TURE	SORTIE
114	Yvonne D.	2 ans	6 Avril	l'ausse membranes réunissant les deux amygdales bulte engainée.	22 mars..... 1 ^{er} mai, éruption rubéoliforme 3 mai, desquamation furfuracée 12 mai, nasonnement 14 mai, nouvelle éruption sé- rique..... 24 avril..... 27 arthralgie..... 22 mai.....	T 39 38,5 37,8	18 mai Coma. Sortie sur la demande de sa mère.
122	Marie G.	11 ans	17 Avril	Angine.....		37,8	8 mai
148	Maxime D.	2 ans	9 Mai	Angine et tirage, a été tubé.		39,2	28 mai

19 ENFANTS CHLORURÉS PRÉSENTENT 2 ÉRUPTIONS

131	Alice C.	19 mois	24 Avril	Angine, Coryza, Conjonctivite	7 mai.....	38,6	14 mai
147	Laure R.	10 mois	9 Mai	Fausse membranes tapissant toute la gorge. Luette engainée. Diphtérie nasale.	23 mai..... Erythème circoné avec plaques urticariennes.	39	25 mai Sortie sur la demande de sa mère.

De l'ensemble de ces chiffres, on voit qu'il y avait 20 éruptions chez 76 enfants injectés mais non chlorurés et 12 éruptions chez 77 enfants injectés et chlorurés.

Mais nous savons que les enfants atteints de paralysie du voile du palais, les enfants tubés et ceux qui ont une angine ulcéreuse n'avalent pas bien le chlorure de calcium.

Et si nous prenons en considération que :

le numéro 33, Georgine M. a été tubée;

le numéro 41, Maurice S. a été tubé;

le numéro 55, Célestin G. a été tubé;

le numéro 61, Marie B. angine ulcéreuse;

le numéro 87, Marguerite C. a été tubée.

Ces cinq enfants n'ont pas pris régulièrement le chlorure de calcium; il nous reste 7 éruptions sur 77 enfants chlorurés.

Et de ces 7 éruptions, quelques-unes résultèrent-elles peut-être des injections faites aux enfants souvent avant leur entrée à l'hôpital.

Du 15 février au 15 avril 1911, on a donné aux enfants diphtériques qui ont eu le sérum en injection (mais non du chlorure de calcium), de l'extrait du corps thyroïde.

Cette médication n'a pas donné de résultat évident.

OBSERVATIONS

René Bosc 5 ans, rentre à l'hôpital le 22 mai avec une angine diphtérique. Température à 39°. Reçoit le même jour 40 centimètres cubes de sérum.

Le 23 mai, température au-dessus de 39°.

Le 24 mai, les fausses membranes persistent encore ; le petit reçoit une nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum.

La température commence à baisser d'une façon un peu irrégulière.

Le 1^{er} juin, une éruption sérique légère, urticaire élévation légère de température. Le 6 juin, éruption généralisée couvre le corps, la figure et les membres de l'enfant. Forme nette d'une éruption circinée avec quelques éléments urticariens. Température au-dessus de 39°.

Le 7 juin, l'éruption persiste encore mais elle est pâle. Température à 37 ; l'enfant à l'air souffrant.

Le 8 juin, aucune trace d'éruption. Etat général parfait.

Gaston Chauffrey 7 ans et demi atteint de diphtérie à l'âge de 4 ans.

Entre à l'hôpital le 29 mai. Reçoit une injection de 40 centimètres cubes de sérum, le même jour. Température 37°8.

Le 30 mai, la température s'élève au-dessus de 38°. Dans la

suite elle baisse régulièrement. Les jaunes membranes disparaissent. Les 4, 5 et 6 juin la température à 37°.

Le 6 juin éruption urticarienne généralisée sur la face, le corps et les membres. Le soir du même jour, la température s'élève au-dessus de 37.

Le 7 juin, éruption plus pâle; des placards urticariens persistent encore sur le ventre et la face; l'enfant est bien portant et gai.

Le 8 juin, plus d'éruption.

Louis Berc, 7 ans, entre à l'hôpital le 5 juin. Malade depuis 5 jours.

Gorge : fausses membranes épaisses recouvrant les deux amygdales, Adénopathie bilatérale. Aux poumons, râles de bronchite. Albumine dans les urines. Température à 37°8. Il reçoit à son entrée 60 centimètres cubes de sérum, mais déjà en ville, avant de venir à l'hôpital, on lui avait injecté 20 centimètres cubes.

9 Juin. — Le matin, on aperçoit une belle éruption urticarienne. De larges plaques sur tout le corps, mais surtout vives et prononcées autour des articulations et sur la face. Paupières et racine du nez œdématiées.

Des douleurs vagues dans les membres. Le côté droit du ventre, où l'injection du sérum avait été faite, est très sensible à la palpation; aussi l'aîne droite où on sent des ganglions tuméfiés. Aux poumons signes de bronchite, pouls un peu rapide. L'enfant a l'aspect souffrant. Température à 38.

10 Juin. — Eruption persiste encore sur la face. Quelques tâches pâles sur le ventre.

11 Juin. — Plus de traces de l'éruption.

Gaston C..., 4 ans et demi rentre à l'hôpital, le 10 août 1910. Fausses membranes sur l'amygdale droite et sur l'amygdale

gauche rengorgement ganglionnaire surtout prononcé à droite.

L'enfant a reçu une injection préventive de sérum, il y a 3 mois, parce que un de ses frères avait eu la diphtérie.

Midi et demi : injection sous-cutannée de 2 centimètres cubes de sérum.

3 heures soir : injection intra-veineuse de 40 centimètres cubes de sérum. Immédiatement après l'injection, vomissements et une éruption apparaît, d'abord sur la face et s'étend immédiatement au tronc et aux membres.

Eruption constituée par des placards érythémateux et urticariens.

3 h. et demi soir : extrémités cyanosées et froides, pouls rapide.

L'enfant se rétablit un peu les jours suivants.

13 août. — Crise d'asthme.

17 août. — Nouvelle éruption sérique. T : 39°7.

L'enfant guérit.

Observation prise dans le carnet de M. Triboulet.

CONCLUSIONS

Le sérum antidiphthérique, à côté de sa grande action bienfaisante, a donné la maladie sérique, maladie très bruyante dans son apparence, mais peu grave. Ses deux symptômes principaux sont : la fièvre et les exanthèmes, très variables tous les deux.

Les éruptions se montrent le plus souvent sous la forme de l'urticaire. Viennent ensuite l'érythème diffus, circonscrit, rubeoliforme, etc.

Les autres symptômes de la maladie sérique sont : les adénopathies, l'œdème, albuminurie, douleurs articulaires et musculaires, augmentation de polynucléaires pendant la période d'incubation.

Habituellement, l'état général est bon.

La maladie sérique primitive apparaît 8 à 12 jours après la première injection.

Si une même personne subit une injection après un intervalle de 16 à 42 jours, la seconde injection étant faite avec le même sérum que la première, les symptômes de la maladie apparaissent aussitôt. La période d'incubation disparaît.

S'il existe un intervalle au moins de 3 mois entre la première injection et la suivante, la réaction n'apparaît pas aussitôt. Il existe de nouveau une période d'incubation, mais plus courte que la première. Elle ne dure que 4 à 6 jours et la propriété de l'organisme de réagir ainsi peut durer jusqu'à 7 ans.

Chez les réinjectés, les symptômes de la maladie du sérum sont encore plus bruyants. A côté de tous les autres symptômes, un nouveau phénomène apparaît : l'œdème locale à la place de l'injection.

Cette maladie serait causée par la rencontre de l'antigénèse se trouvant dans le sérum de cheval avec les anti-corps de l'organisme humain

Richet range dans les phénomènes d'anaphylaxie les troubles produits par l'injection du sérum.

De nombreux procédés ont été essayés pour combattre les accidents anaphylactiques.

Besredka en employant sa technique de chauffages, répétés, est arrivé à atténuer efficacement le toxicité du sérum.

Actuellement, les préparations du sérum ne donnent plus la *serumkrankheit* classique de Pirquet, mais on voit très souvent, après l'injection du sérum des éruptions diverses accompagnées de fièvre, de démangeaisons, d'agitations, troubles en général peu graves, mais pénibles pour l'enfant malade.

Dès 1905, M. Netter administre le chlorure de

calcium à un certain nombre d'enfants atteints de diphtérie.

Tous les enfants entrant dans le pavillon de diphtérie reçoivent du sérum. Mais les numéros entrant impaires reçoivent en même temps le chlorure de calcium. Ils se forment ainsi 2 groupes de malades absolument comparables. Dans chacun, il y a des diphtériques très malades et moins malades.

En 1905, chez 254 enfants chlorurés, il y avait 6 éruptions; et chez 264 enfants non chlorurés, il y avait 41 éruptions.

En 1907 chez 229 enfants chlorurés il y avait 7 éruptions; et chez 251 enfants non chlorurés, il y avait 43 éruptions.

La première moitié de l'année 1909 chez 117 enfants chlorurés il y avait 5 éruptions chez 133 enfants non chlorurés, il y avait 25 éruptions.

La première moitié de l'année 1911 (janvier, février, mars, avril et mai); 76 enfants non chlorurés présentèrent 20 éruptions; 77 enfants non chlorurés présenteront 7 éruptions.

Ainsi, chez 724 enfants non chlorurés, nous constatons 129 éruptions; et chez les 677 chlorurés, nous constatons 25 éruptions.

En voyant ces bons résultats, on a droit d'espérer que si on arrive à donner régulièrement du $\text{Cl}^2 \text{Ca}$ à tous les petits diphtériques, et par voie rectale à ceux qui sont tubés, paralysés ou ont des angines

ulcéreuses, on pourra réduire au minimum les éruptions sériques.

Vu :

Le Président de la Thèse,
ROBIN.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

P^r le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- BEHRING. — Zur Behandlung diphtheriekranken Menschen.
Deutsche Med. Woch. 1893.
- BEHRING. — Zur « Geschichte der Diphtherie » D. Med.
Woch. 1893.
- V. PIRQUET IN SCHIEK. — Wiener Klin. Woch. 1903.
- V. PIRQUET IN SCHIEK. — Serumkrankheit.
- ROSENHANPT. — Klinischer Beitrag zur serumkrankheit
Münch. med. Wochenschrift 1905.
- M. COUSIN. — Des éruptions consécutives aux injections
de serum antidiphthérique et de leur traitement. Paris 1905.
- CH. BAUDOIN. — Thèse. Diphtérie 1905.
- NETTER. — Efficacité du Chlorure de calcium comme moyen
préventif des éruptions. Société de Biologie 1909.
- NETTER ET LEBRÉ. — Éruptions sériques après injections
intrarachidiens. Société de Biologie 1909.
- CARTAGNE ET CAMUS. — Les accidents sériques et leur
traitement. Journal méd. français 1910.
- LEBOVICI. — Sérothérapie, Anaphylaxie et maladie du serum.
- MARTIN. — Diphtherie (Traité des maladies de l'enfance).
- NETTER. — Revue d'Obstétrique et de pédiatrie 1896.
- VARIOT. — Revue d'Obstétrique et de pédiatrie 1896.
- RICHEL. — Anaphylaxie.
- VARIOT. — Diphtérie et sérumthérapie.
- HUTINEL. — Diphtérie (Maladies de l'Enfance).

429

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

